

vidéo

audio

images

liens

Stéphane Nancey*
Xavier Roblin**

Suivi et surveillance non invasifs des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le suivi et la surveillance des MICI sont grandement facilités par le dosage de marqueurs biologiques (CRP et calprotectine fécale), pharmacologiques, et par l'utilisation des outils d'imagerie, l'entéro-IRM en particulier. Ces outils sont non invasifs, mais le dosage de la calprotectine fécale n'est pas remboursé et l'IRM n'est pas toujours facile d'accès !

Ce qui est nouveau

Extension des indications de dosage de la calprotectine fécale pour la surveillance des patients atteints de MICI (distinction d'une poussée d'un syndrome de troubles fonctionnels intestinaux, prédiction de la rechute, évaluation de la sévérité d'une poussée et de la cicatrisation muqueuse).

Meilleure interprétation des résultats de dosages de calprotectine fécale avec des seuils différents mieux précisés selon l'indication du dosage.

Possibilité de rationaliser l'intensification thérapeutique par le dosage des marqueurs pharmacologiques chez les patients sous biothérapies anti-TNF en cas d'échappement au traitement.

Mise à disposition de nouveaux algorithmes en cas de perte de réponse sous biothérapie prenant en compte les biomarqueurs et l'imagerie.

Place centrale de l'IRM dans le suivi radiologique des patients et développement de scores d'activité IRM permettant une évaluation objective de la réponse au traitement.

Place des marqueurs inflammatoires dans la surveillance des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et sont caractérisées par une alternance de poussées et de périodes de rémission avec une discordance fréquente entre les symptômes et la présence d'une activité inflammatoire dans l'intestin. Ainsi des patients asymptomatiques ont des lésions actives dans l'intestin (et à haut risque de rechute précoce et de futures complications avec sténoses, fistules, abcès), et inversement certains patients indemnes d'inflammation intestinale ont des douleurs abdominales et de la diarrhée (syndrome de l'intestin irritable associé, par exemple).

La coloscopie reste la référence pour détecter une inflammation intestinale mais elle est relativement invasive, n'explore pas la totalité du tube digestif et ne peut pas être répétée trop souvent en raison d'une tolérance médiocre à la préparation colique. Il est donc crucial de disposer d'outils non invasifs capables de détecter, quantifier et si possible localiser au mieux l'activité inflammatoire dans l'intestin pour une surveillance optimale des patients sous traitement afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique. Les dosages dans le sérum de la protéine C-réactive (CRP) et dans les selles de la calprotectine sont à ce jour les plus étudiés et les plus utilisés en pratique courante pour aider à la prise en charge des MICI. La calprotectine (ou protéine S100 A8-A9) est la principale protéine du cytosol des leucocytes et peut être dosée dans les selles, reflétant ainsi plus directement que d'autres marqueurs dosés dans le sérum la présence et la sévérité de l'inflammation intestinale tandis que la CRP

* Service d'hépatogastroentérologie, Hospices civils de Lyon, CHU de Lyon, 69000 Lyon, France ;
stephane.nancey@chu-lyon.fr

** Service d'endoscopie digestive échoendoscopie, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, 42277 Saint-Priest-en-Jarez, France.
xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

représente l'inflammation systémique. Le dosage de la calprotectine fécale reste actuellement hors nomenclature et n'est donc pas remboursé (environ 40 €), limitant ainsi actuellement son usage en routine.

Distinguer une MICI en poussée d'une MICI inactive

À la différence de la calprotectine fécale qui reflète l'inflammation intestinale, une élévation de la CRP reflète une inflammation systémique. Ces deux dosages ne sont pas spécifiques des MICI et s'élèvent dans d'autres situations cliniques inflammatoires ou infectieuses. Les concentrations de CRP sont souvent normales dans la rectocolite hémorragique, y compris chez les patients en poussée. En cas de poussée sévère de rectocolite hémorragique (colite aiguë grave), la persistance d'une élévation franche de la CRP supérieure à 45 mg/L associée à l'émission de 3 à 6 selles sanglantes chez un patient sous corticoïdes est prédictive d'une non-réponse précoce au traitement et identifie des patients à risque de colectomie. L'élévation de la CRP est donc plus un marqueur de sévérité d'une poussée de rectocolite hémorragique, tandis qu'il est dans la maladie de Crohn un marqueur d'activité de la maladie et est utile à sa surveillance.

La performance de la calprotectine fécale est supérieure pour détecter une MICI en poussée comparée à celle de la CRP, et est supérieure pour la rectocolite hémorragique comparée à celle observée dans la maladie de Crohn. Les concentrations de ces deux marqueurs sont mieux corrélées à la sévérité de l'atteinte endoscopique associée à une poussée qu'aux scores d'activité clinique. Un seuil de calprotectine fécale au-dessus de 250 µg/g de selles paraît optimal pour distinguer une forme active d'une forme inactive de MICI.¹ Des données suggèrent que l'association de la CRP et de la calprotectine fécale serait plus performante que chaque dosage isolément pour prédire la cicatrisation des lésions de l'intestin objectivée en endoscopie : en effet, la calprotectine au seuil de 200 µg/g prédisait l'absence de lésions endoscopiques significatives (score d'activité endoscopique [*Crohn's Disease Endoscopic Index*] CDEIS ≤ 3 points) avec une sensibilité et une spécificité de 80 % et 53 % respectivement, tandis que l'association de la calprotectine fécale et de la CRP permettait d'identifier les patients sans lésion endoscopique significative avec une sensibilité de 72 % et une meilleure spécificité de 74 %. Certaines études suggèrent que la performance de la calprotectine pourrait être supérieure dans les localisations iléo-coliques et coliques de la maladie de Crohn et serait moindre dans les formes iléales.

Prédire une rechute de MICI en rémission

Le dosage de la CRP ou de la calprotectine fécale permet aussi d'identifier les patients ayant une MICI en rémission clinique mais à risque de rechute d'une poussée. Ainsi, dans la maladie de

TABLEAU 1	Principaux avantages et défauts du dosage des biomarqueurs (CRP sérique et calprotectine fécale)	
	Avantages	Inconvénients
	Non invasif Répétition possible des dosages	Non spécifique
	Coût relativement faible, dosage simple, reproductible et rapide	Prélèvements de selles pas toujours bien acceptés
	Combinaison des marqueurs possible pour optimiser la prédiction	Dosage de la calprotectine fécale non remboursé (acte hors nomenclature)
	Bien accepté par les patients	Corrélation à l'activité inflammatoire dans l'intestin imparfaite
	Intérêt pour : – aide au diagnostic de MICI – distinction d'une poussée inflammatoire d'un SII – prédiction de la rechute d'une poussée – prédiction de la réponse au traitement – prédiction de la sévérité des lésions	Les valeurs seuils idéales pour interpréter leur dosage restent à confirmer

CRP : protéine C-réactive ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; SII : syndrome de l'intestin irritable.

Crohn, après arrêt d'un traitement par l'infliximab et poursuite d'un immunosuppresseur chez des patients en rémission clinique, un taux de calprotectine fécale supérieur à 250 mg/g ou de CRP supérieur à 5 mg/L étaient des facteurs prédictifs indépendants d'un risque de rechute au cours de l'année (risque relatif de 6,5 et 4,5 respectivement) avec un délai de survenue de la rechute suivant de 3 à 6 mois l'élévation d'un de ces marqueurs.² Une méta-analyse à partir de 6 études réalisées chez 672 patients dont 354 avec une maladie de Crohn et 318 avec une rectocolite hémorragique en rémission a confirmé récemment la bonne performance de la calprotectine fécale, autant dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique, à prédire le risque de rechute, avec une sensibilité et une spécificité de 78 % et 73 % respectivement.³ La confirmation sur un deuxième prélèvement d'une calprotectine fécale élevée serait supérieure à un dosage unique pour identifier les patients ayant une rectocolite hémorragique en rémission et à risque de rechute. Les avantages et défauts du dosage de la calprotectine fécale sont résumés dans le tableau 1.

Prédire la réponse au traitement

Une normalisation de la CRP ou de la calprotectine fécale qui se maintient dans le temps suggère un bon contrôle de la MICI sous traitement quel qu'il soit. Des études ont montré qu'un taux de CRP dépassant la normale sous anti-*Tumor Necrosis Factor* (anti-TNF) était prédictif d'une perte de réponse au traitement ; et qu'une normalisation de la calprotectine ($< 100 \mu\text{g/g}$) dès 3 mois sous anti-TNF prédisait une réponse prolongée à 1 an (84 % d'entre eux étaient en rémission à 1 an sous traitement d'entretien tandis que seulement 38 % de ceux qui avaient à 3 mois une calprotectine supérieure restaient en rémission).^{4,5} En pratique, un dosage de ces marqueurs tous les 3 à 6 mois chez un patient en rémission est utile afin d'identifier précocement un éventuel échappement thérapeutique à venir (perte de réponse, inobservance). Le seuil optimal de concentration de calprotectine fécale dépend de l'indication de son dosage. Les seuils permettant d'aider à son interprétation sont résumés dans le tableau 2. L'utilisation régulière de ces marqueurs inflammatoires dans le suivi des MICI permet de limiter la réalisation d'un certain nombre de coloscopies ou de rectosigmoïdoscopies destinées à détecter une activité inflammatoire. La réalisation d'endoscopies digestives dans les MICI se limitera, certainement dans un avenir proche, au dépistage de la dysplasie colorectale chez ces patients à risque, à exclure certains diagnostics différentiels (colite à cytomégalovirus, par exemple) et aux endoscopies thérapeutiques (dilatations associées ou non à une calibration par endoprothèse de sténose digestive).

Place des marqueurs pharmacologiques dans la surveillance des MICI

Les anti-TNF sont devenus un choix thérapeutique majeur dans les MICI, tant dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique. La perte de réponse à ces traitements est bien décrite, estimée à 13 % par an pour l'infliximab, et 20 % par an pour l'adalimumab. Actuellement, il est proposé chez des patients en perte de réponse d'optimiser la dose (doubler ou raccourcir l'intervalle) puis de changer d'anti-TNF en l'absence de réponse durable. Cette stratégie ne prend pas en compte le dosage sérique de ces traitements et l'apparition d'anticorps dirigés contre l'anti-TNF.

Les taux résiduels des anti-TNF sont actuellement dosables en pratique clinique par différentes techniques (ELISA, Radio-immunoassay, HMSA). La technique ELISA est actuellement commercialisée mais n'est pas remboursée (acte hors nomenclature).

Association taux résiduels, anticorps contre l'anti-TNF et réponse thérapeutique

Les taux résiduels d'anti-TNF sont associés à la présence d'une rémission clinique et au contrôle de l'inflammation. Inver-

TABLEAU 2 Aide à l'interprétation des dosages de calprotectine fécale selon l'indication

Indication du dosage	Seuil optimal d'interprétation
Distinguer une maladie organique d'un SII	50 $\mu\text{g/g}$
Prédire une MICI active d'une MICI inactive	250 $\mu\text{g/g}$
Prédire la rechute d'une poussée	250 $\mu\text{g/g}$
Prédire la récurrence postopératoire de la MC	100 $\mu\text{g/g}$
Prédire à 3 mois du début d'un traitement par anti-TNF la réponse thérapeutique à 1 an	100 $\mu\text{g/g}$

MC : maladie de Crohn ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; SII : syndrome de l'intestin irritable ; TNF : *Tumor Necrosis Factor*.

sement, la présence d'anticorps dirigés contre l'infliximab ou l'adalimumab est péjorative. Une étude⁶ a montré que les taux résiduels moyens d'infliximabémie (TRI) étaient significativement plus élevés en cas de rémission clinique tant dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique. Une méta-analyse⁷ a montré que la présence d'anticorps anti-infliximab était associée à une perte de réponse clinique sous infliximab et à une augmentation des effets secondaires aux perfusions. Pour le taux résiduel d'adalimumab, une étude⁸ a montré que les taux moyens d'adalimumabémie étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de maladie de Crohn et toujours sous adalimumab après 24 semaines de traitement. Dans une étude transversale,⁹ les taux sériques d'adalimumab étaient significativement plus élevés en cas de rémission clinique sous adalimumab tant dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique. Dans une méta-analyse actuellement sous presse,⁸ les auteurs montraient une association significative entre un taux élevé d'adalimumab et une réponse thérapeutique à l'adalimumab (*odds ratio* [OR] : 2,6 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,79-3,77 ; $p < 0,05$). Il existait inversement une très forte association entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la perte de réponse clinique à l'adalimumab (OR : 10,9 ; IC à 95 % : 3,9-26,4 ; $p < 0,01$). Au-delà de la réponse clinique, une étude⁹ sur 40 patients atteints de MICI a montré que les taux moyens d'adalimumab étaient significativement plus élevés chez les patients ayant une cicatrisation muqueuse tant dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique ($p < 0,05$).

Actuellement, ces dosages ne sont pas remboursés, limitant leur utilisation en pratique clinique et sont ainsi peu utilisés en dehors des essais thérapeutiques. Dans l'avenir, il est probable

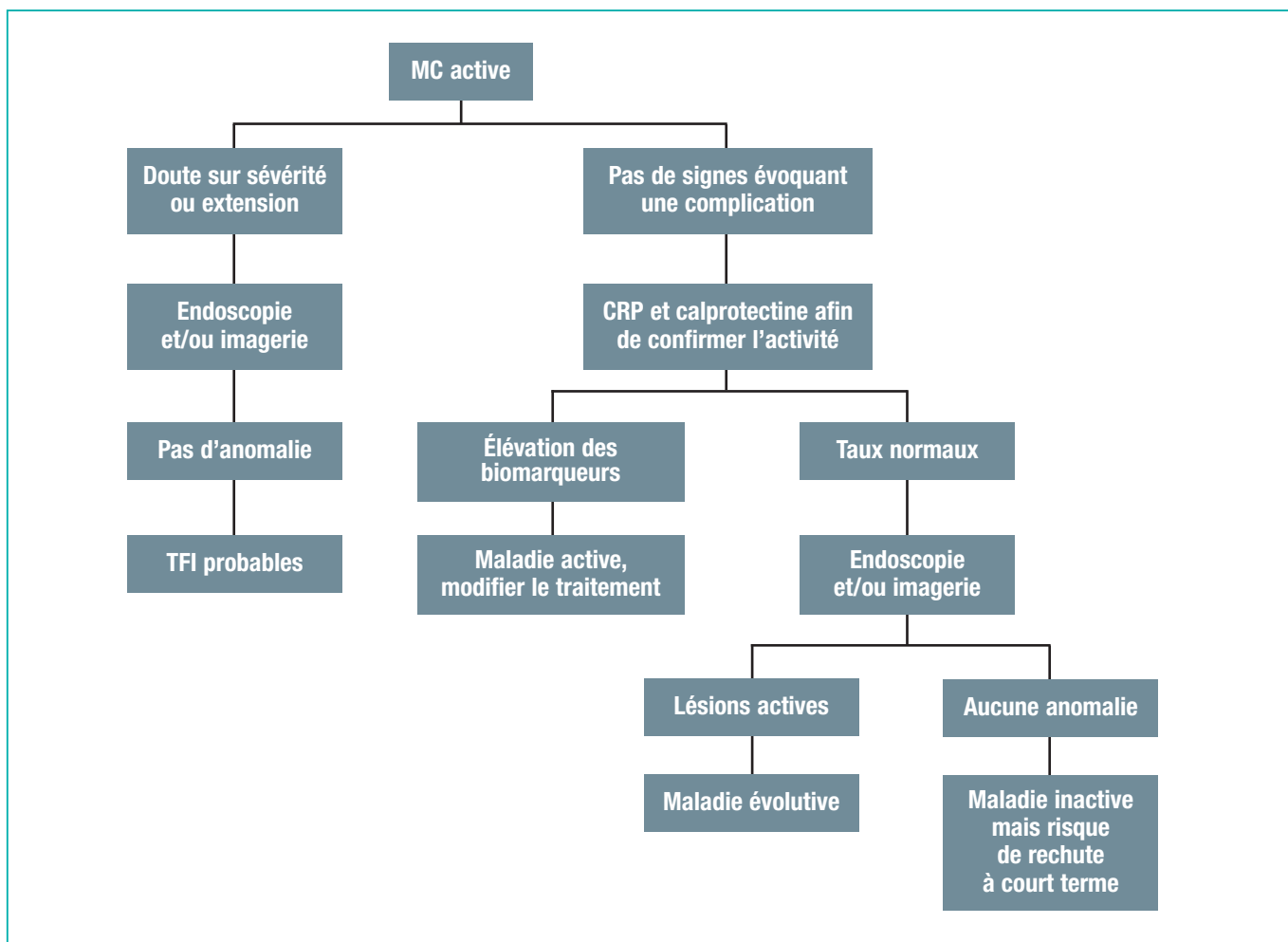


FIGURE Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn active cliniquement fondé sur l'utilisation de marqueurs non invasifs. CRP : protéine C-réactive ; MC : maladie de Crohn ; TFI : troubles fonctionnels intestinaux. D'après la réf. 18.

que leur utilisation plus large nous permettra d'avoir des stratégies d'optimisation plus personnalisées en cas de perte de réponse et d'envisager des stratégies de désescalade thérapeutique. Des analyses coûts-économies de modélisation¹⁰ ou randomisées comparant deux stratégies thérapeutiques¹¹ ont en tout cas montré leur intérêt en termes de coût de santé. Il faut maintenant les résultats d'essais randomisés prospectifs telle l'étude TAYLORIX comparant une stratégie fondée sur ces marqueurs pharmacologiques à une stratégie conventionnelle pour mieux cerner leur impact dans l'avenir.

Place de l'imagerie dans la surveillance des MICI : un intérêt clair dans la maladie de Crohn, moins évident dans la rectocolite hémorragique

Actuellement, trois types d'exams radiologiques ont montré leur intérêt dans les MICI. L'échographie abdominale a pour

points forts d'être un examen non vulnérant, facile d'obtention, de très bonne sensibilité dans les atteintes iléales et certaines complications, et dont le coût est faible. Ses points faibles sont la difficulté d'analyse dans les atteintes gréliquies étendues, la qualité des résultats très dépendante de l'opérateur, et la gêne majeure en cas de distension gazeuse.

La tomodensitométrie abdominale et l'entéro-tomodensitométrie ont de très bonnes sensibilité et spécificité pour apprécier l'activité et la détection d'une complication, et sont faciles à obtenir en urgence. Leur point faible est le risque d'irradiation avec le temps lié à des examens répétés, notamment dans la maladie de Crohn, avec un sur-risque rapporté de cancers secondaires.

L'entéro-imagerie par résonance magnétique (entéro-IRM) est intéressante tant dans le diagnostic, la cartographie, le dépistage des complications de la maladie, qu'en raison de son caractère non irradiant. Ses points faibles sont son coût, sa faible disponi-

bilité dans certaines régions, et l'impossibilité d'obtenir l'examen en urgence. De plus, il est indispensable d'avoir un radiologue entraîné à ce type d'examen.

Identifier l'activité d'une MICI, cartographier l'étendue et la sévérité des lésions et analyser la réponse au traitement

Depuis quelques années, le suivi par IRM est devenu la référence dans les MICI. Lors de la suspicion d'une maladie de Crohn, l'IRM peut être indiquée, surtout si le bilan endoscopique (iléo-coloscopie, gastroscopie) est normal. Quand le diagnostic de maladie de Crohn est porté, il est recommandé de pratiquer une entéro-IRM pour apprécier l'étendue de la maladie.¹² De plus, la sensibilité et la spécificité de cet examen pour apprécier l'activité de la maladie sont excellentes (80 et 82 %, respectivement).¹³

La tomodensitométrie abdominale a une performance comparable pour rechercher une activité inflammatoire, notamment au niveau iléal. L'activité de la maladie de Crohn peut être calculée en entéro-IRM au moyen d'un score radiologique (score MARIA) tenant compte de l'hypersignal T1, de l'épaisseur de la paroi, et de la présence d'ulcères et d'œdèmes (séquences T2).

L'échographie abdominale permet (grâce aux sondes à haute fréquence) d'évaluer la paroi intestinale et de détecter une MICI active (épaisseur pariétale > 3 mm suggérant une inflammation digestive) avec une sensibilité et une spécificité comparables aux autres techniques, notamment dans l'atteinte iléale (85 % et 91 %, respectivement), mais l'examen est dépendant de l'opérateur et clairement inférieur pour évaluer l'étendue des lésions.

Une équipe de Barcelone¹⁴ a isolé un score IRM et montré une bonne corrélation entre l'activité endoscopique (score CDEIS) et l'IRM (score MARIA). Dans l'avenir, l'IRM pourra certainement définir l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. En effet, outre la cicatrisation d'ulcères, la corrélation est très bonne entre l'endoscopie et l'IRM pour définir la cicatrisation muqueuse avec une sensibilité et spécificité de 82 et 85 % respectivement.¹⁵

Ainsi le consensus de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)¹⁶ propose l'IRM comme la référence pour affirmer l'activité d'une MICI et évaluer la réponse au traitement dans la maladie de Crohn. L'échographie est une alternative intéressante dans la prise en charge d'une atteinte iléale de maladie de Crohn.

Détection des complications

Les trois examens radiologiques ont une efficacité comparable pour rechercher une sténose grélique ou colique dans la maladie de Crohn. Rechercher le caractère inflammatoire de ce type de complication par rapport au composant fibreux est mieux analysé par l'IRM. En effet, le collagène retarde la prise de contraste après injection de gadolinium.

L'IRM permet de retrouver des fistules intra-abdominales avec de très hautes sensibilité et spécificité. Ces résultats sont globalement comparables pour la tomodensitométrie, à l'inverse

de l'échographie, qui est significativement moins intéressante dans ce dépistage.

L'IRM permet de dépister la présence d'abcès intra-abdominaux avec une sensibilité variant de 86 % à 100 % et une spécificité comprise entre 93 % à 100 %. L'intérêt de la tomodensitométrie est globalement comparable mais permet de drainer les patients si l'indication est retenue. Quant à l'échographie, ces taux de détection sont eux aussi très bons même s'ils sont un peu inférieurs aux deux autres examens, mais un drainage peut être envisagé en présence d'abcès. Malgré tout, la localisation de l'abcès peut parfois mettre en défaut l'échographie, et des faux positifs sont possibles.

Le consensus de l'ECCO confirme l'intérêt des trois types d'examens dans le dépistage des sténoses mais propose l'IRM pour la détection de fistules internes. La recherche d'abcès est supérieure pour l'IRM, mais un drainage peut être plus facilement proposé au décours d'une tomodensitométrie ou d'une échographie. Enfin, ce type de complications étant une urgence, l'utilisation de la tomodensitométrie ou de l'échographie est plus facile à proposer en pratique clinique.¹⁶

Dépistage de la récurrence postopératoire de la maladie de Crohn

Si l'endoscopie reste l'étalon-or pour apprécier une récurrence anastomotique postopératoire, l'échographie et maintenant l'IRM ont montré un intérêt dans ce type d'indication. Un travail récent a comparé un score IRM à l'endoscopie. Ainsi l'IRM permettrait de détecter des récurrences modérées à sévères avec une sensibilité et une spécificité de 100 % et 89 % respectivement.¹⁷

Conclusion

Le dosage régulier des marqueurs de l'inflammation est utile au suivi des patients souffrant d'une MICI. La CRP, utilisée en routine dans les MICI, est un marqueur de gravité dans la rectocolite hémorragique tandis qu'elle reflète une poussée dans la maladie de Crohn. Mais le dosage de la CRP est moins fiable que celui de la calprotectine fécale qui est néanmoins à ce jour limité par son non-remboursement. Le dosage des marqueurs pharmacologiques chez les patients sous biothérapies anti-TNF permet de proposer une attitude thérapeutique homogène en cas de perte de réponse. Enfin, l'entéro-IRM a toute sa place pour la réalisation d'une cartographie précise des lésions inflammatoires de l'intestin et pour la détection de complications. La combinaison et la fréquence optimales de ces outils non invasifs pour la surveillance des MICI restent à préciser. À partir de ces biomarqueurs (hors pharmacocinétique) et des examens radiologiques, des algorithmes de prise en charge peuvent être proposés (v. figure).¹⁸ •

S. Nancey déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Theradiag, MSD et HAC Pharma.

X. Roblin déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, H.A.C. Pharma, MSD, et Theradiag.

POUR LA PRATIQUE

- » Un dosage de la CRP et/ou de la calprotectine fécale tous les 3 à 6 mois est utile dans le suivi des MICI en rémission.
- » Une CRP et/ou une calprotectine fécale élevées chez un patient ayant une MICI asymptomatique doivent faire évoquer une maladie mal contrôlée, à risque de rechute et de complications.
- » La performance de la calprotectine fécale pour identifier les patients en poussée de MICI ou à risque de rechute est supérieure à celle de la CRP.
- » La performance de la calprotectine fécale est meilleure pour le suivi de la rectocolite hémorragique que pour celui de la maladie de Crohn.
- » Une concentration de calprotectine fécale supérieure à 250 µg/g de selles témoigne d'une MICI active.
- » En dépit de leur intérêt, les dosages de calprotectine fécale et des marqueurs pharmacologiques (taux résiduel d'anti-TNF et anticorps anti-médicaments) sont actuellement limités par leur absence de remboursement (actes hors nomenclature).
- » L'utilisation des dosages pharmacologiques est coût-efficace en cas de perte de réponse aux biothérapies anti-TNF dans les MICI.
- » En cas de suspicion de complication d'une MICI (abcès, colectasie, fistule, occlusion), la tomодensitométrie garde sa place en première intention.
- » L'entéro-IRM permet de réaliser une cartographie des lésions intestinales et ano-périnéales et d'évaluer l'activité, l'extension et d'éventuelles complications.

RÉSUMÉ Suivi et surveillance non invasifs des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) peut largement être guidée par des marqueurs biologiques et l'IRM, qui sont des outils non invasifs d'aide à la décision thérapeutique. Le dosage de la CRP est largement utilisé en routine et est utile pour identifier une poussée, suivre une réponse au traitement, et prédire le risque de rechute. Le dosage de la calprotectine fécale est mieux corrélé à la sévérité des lésions endoscopiques que la CRP, et est globalement plus performant pour identifier une MICI active et prédire une rechute. Sous biothérapie anti-TNF, le dosage des taux résiduels et des anticorps anti-médicaments est utile en cas de perte de réponse, et des algorithmes ont été proposés pour une optimisation personnalisée du traitement. Le suivi des patients par une entéro-IRM est devenu un standard dans les MICI, permettant d'évaluer l'activité et l'étendue de la maladie et d'identifier des complications. Le rythme optimal de réalisation du dosage des marqueurs biologiques et des IRM reste à déterminer.

SUMMARY Non-invasive follow up of patients with inflammatory bowel diseases

The management of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is widely guided by biomarkers and cross-sectional imaging, which represent non-invasive tools for making therapeutic decision. The measurement of CRP is widely used in daily practice and is useful to identify a flare, to follow the response to therapy, and to predict relapse. The dosage of fecal calprotectin is better correlated with the severity of endoscopic lesions when compared with CRP and is overall more accurate to identify an active IBD and to predict a relapse. The measurement of trough levels and antidrug antibodies is useful in case of loss of response and some algorithms have been proposed for a personalized and optimized therapy. Monitoring IBD patients with entero-MRI is a standard allowing to assess disease activity and extension of the lesions and also to detect complications. The optimal frequency of the dosage of biomarkers and of MRI warrants to be determined.

RÉFÉRENCES

1. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1043-52.
2. De Suray N. Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. *J Crohn's Colitis* 2012;6:S118.
3. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894-9.
4. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1817-26.
5. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, et al. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:742-56.
6. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2568-76.
7. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:40-7.
8. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jul;20(7):1288-95.
9. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:80-4.
10. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:654-66.
11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
12. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010;4:7-27.
13. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125-45.
14. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1113-20.
15. Ordas I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:374-82.
16. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines *J Crohn's Colitis* 2013;7:556-85.
17. Koilakou S, Salier J, Peloschek P, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:198-203.
18. Benitez JM, Meuwis MA, Reenars C, et al. Role of endoscopy, cross sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut* 2013;62:1806-16.